

No. 47
2017.10

難病研究財団ニュース



公益財団法人 難病医学研究財団
Japan Intractable Diseases Research Foundation



目 次

巻頭の言葉「メン・コンを聴きながら……」

理 事 長 大 塚 義 治 …………… 2

1. 財団の概要…………… 4

2. 平成27年度医学研究奨励助成事業研究報告概要…………… 6

3. 平成29年度公募事業について…………… 28

4. 東京都難病相談・支援センターの活動状況

東京都福祉保健局疾病対策課 藤 本 ひ と み …………… 28

5. 新着情報

難病対策の動向について…………… 30

6. 疾病ミニ解説「多発性硬化症」について…………… 32

― 巻頭の言葉 ―



「メン・コンを聴きながら……」

公益財団法人難病医学研究財団

理事長 大塚 義治

(日本赤十字社 副社長)

過日、難病医学研究財団の理事会・評議員会の決定により、理事長を拝命した。長きにわたり当財団の運営に当たられ、多大な功績を残された吉原健二前理事長の後任を務めることは身に余る光栄であり、同時に、与えられた職責の重さを痛感している。まことに微力ではあるが、誠心誠意、懸命に努めることをお誓いするとともに、関係各位のご指導とご支援を切にお願いする次第である。

「巻頭の言葉」の欄にはまったく似つかわしくないのだが、自己紹介のごく一端という意味合いを込めて、私の小さな思い出について取り上げることをお許し願いたいと思う。

私は、栃木県西部の山あい位置する小さな村で育った。都市部における先進的な文化や便利な近代的生活とはほど遠いものだったが、その代わりに、四季の移ろいに伴って見事に姿を変える四囲の自然や、朴訥だが人情味に溢れた人々との触れ合いがあった。多感な時代を、そうした環境で過ごすことができたのは、ほんとうに幸せだったと私は考えている。

クラスメートは、小学校、中学校を通じた九年間、同じ顔ぶれ。だから仲間というより数の多い兄弟みたいなもので、今もって毎年のようにクラス会が開かれる。教師たちとの関係もまるで家族のように濃密で、私にとって恩師といえ、まず当時の先生たちの顔が浮かんでくる。

中学校時代、教師になってまだ間もない、若く教育熱心な音楽担当の女性教師がいた。我々、自称「山猿」の生徒たちは、クラシックの「ク」の字も知らないし、全く興味もない。授業でレコードを聞かせても、たちまちお喋りと居眠りが始まるだけだった。

そこで先生は考えた。昼食の時間に毎日、校内放送でクラシックの名曲を全教室に流すことにしたのだ。聴くかどうかはともかくとして、弁当の時間だけは生徒も静かだったからだ。

そんな昼食時に繰り返し何度も流されたのが「メン・コン」だった。

メン・コンとは、クラシック・ファンには常識らしいが、メンデルスゾーンのバイオリン協奏曲ホ短調作品64。メンデルスゾーンの「メン」と、ヴァイオリン・コンチェルトの「コン」である。第一楽章の出だしから、哀調を帯びた短調のメロディがどこか邦楽と通うものがある。親しみやすく、「日本人がいちばん好きなバイオリン協奏曲」だと言われる。クラシック音痴の私も、この曲だけは耳タコというほど聞かされ、いつの間にか大好きになっていた。

音楽といえば、当時、近隣の中学校が参加して行われる音楽コンクールのような催しがあった。町場の学校からは、ピアノやバイオリンの独奏やら器楽の重奏といった発表もある。しかし、我が中学校には楽器など何もなかったから、演目は、合唱と、せいぜいスペリオパイプの合奏くらいの

ものだった。なんだか自分たちがみすぼらしく感じられて、我々はおずおずと発表会に臨んだ。

そんな我々に、先生は真面目な表情で、しかしかなり強い口調で言った。

「このコンクールは、皆んながどれだけ熱心に練習したかを聴いてもらうものなの。だから、楽器なんかなくても、堂々と胸を張ってやってね」

その言葉に、我々は少し元気を取り戻した。

またあるときは、先生に引率され、何人かの仲間たちとバスに乗って近くの市の映画館に行った。私が生まれて初めて洋画を観たのはそのときで、映画は、忘れもしない「十戒」だった。

それに類することは、他にも多々あった。今にして思えば、先生は、辺鄙な過疎の村の子供たちが、それを引け目に感じたり、卑屈になったりしないようにしてあげたい、そのために、少しでも外の世界と触れさせてあげたい、という気持ちがあつたに違いない。

この若くて勝ち気な音楽教師に、男子生徒はよく叱られ、またよく悪態もついた。しかし実際は、その何倍か、先生は悪童たちを愛し、悪童たちも先生を実の姉のように慕っていた。

中学を卒業してからも、我々仲間は、盆と正月に必ず、遠慮なく先生のお宅にお邪魔した。その度に目一杯ご馳走になり、夜が白むまで語り合うのが決まりだった。その慣わしは先生が他校に転勤してからも、結婚されてからも、我々が高校や大学に進学し、社会人となっても続き、いつか、我々の何よりも重要な年中行事となっていた。

だがその楽しい行事も、思いのほか早く、しかも突然に途絶える。

私が、当時の厚生省から石川県庁に出向していたときのことである。中学時代の仲間の一人から連絡が入った。先生が病を得て、入院したと言うのだ。聞いたこともない、しかし何か不安を感じさせる病名であった。事実それは、稀有にして不治の「難病」であったのである。

休日を利用してすぐに上京し、仲間たちを伴って病室を訪れると、先生は思いのほか元気そうで、我々はホッと胸を撫で下ろした。だが、二度目に訪れたときは、事態は一変していた。気丈な先生は我々に対してずっと笑顔を絶やさなかったが、ご主人の表情の暗さがすべてを物語っていた。

そして……。それからさして時を経ず、次に病院を訪れたのは、彼岸に旅立った先生にお目にかかるためだった。四十になるかならぬかの若さで、先生は早々この世を去ってしまったのである。

我々は愕然とし、呆然とした。葬儀のとき、社会人としてもう一人前の男どもの一団が、文字通り号泣して他の参列者の耳目をひいた。私と仲間たちである。

いかなる人にとっても、何より重要で大切なものは、言うまでもなく心身の「健康」である。しかし現実には、多くの人が病に苦しみ、病魔と戦っている。そうした人々に対して、救いの手を差し伸べようと日々奮闘している医療者たちの意思と努力を、私は崇高なものだと思う。

だが、日進月歩と言われる現代の医学・医療の水準であってもなお、その福音に浴することが難しい疾病もまた少なくない。本財団の活動は、そうした困難に果敢にチャレンジしようとする人々を支援し、応援するものだといえ、いささか格好良すぎるだろうか。私は、縁あって本財団に関わりを持つこととなったことを感謝し、改めて、微力ながら最善を尽くしたいと思うのである。

設立の経緯

現代医学の進歩は、多くの病気の原因を解明するとともに、その治療方法を確立して人々の健康の増進に大きく寄与してまいりましたが、今日なお原因が究明されず、治療方法も確立されていない病気は多く、その患者も相当数おられます。このため、患者の方々の苦しみやその家族の方々の経済的、精神的負担は大きく、また、誰がいつどこで罹患するかもしれないという不安があり、国民の関心は高くなっております。

このような難病の原因を解明し、治療方法を開発するには、医学はもちろん薬学をはじめ関連諸科学の連携と協力が重要です。より幅広い研究体制づくりや研究開発の方途を講ずるためには、政府の行う研究の助成にとどまることなく、民間資金による積極的な協力活動が望まれてまいりました。

このような情勢の中で、経済界をはじめ各方面からも積極的な協力を進めようとする気運が高まり、難病に関する研究の推進とその基礎となる医学研究の振興を図るために、各方面のご賛同を得て、昭和48年10月、財団法人医学研究振興財団が設立され、昭和59年9月には財団法人難病医学研究財団と名称を変更いたしました。その後、公益法人制度改革に伴い平成23年4月1日に、内閣府から公益財団法人としての認定を受け、公益事業への更なる取り組みを行っております。

財団の目的

本財団は、難治性疾患等に関する調査研究の実施及び助成、関係学術団体等との連携並びに関係情報の収集・提供及び知識の啓発・普及などの公益活動等の推進により、科学技術の振興並びに国民の健康と公衆衛生及び福祉の向上に寄与することを目的としています。

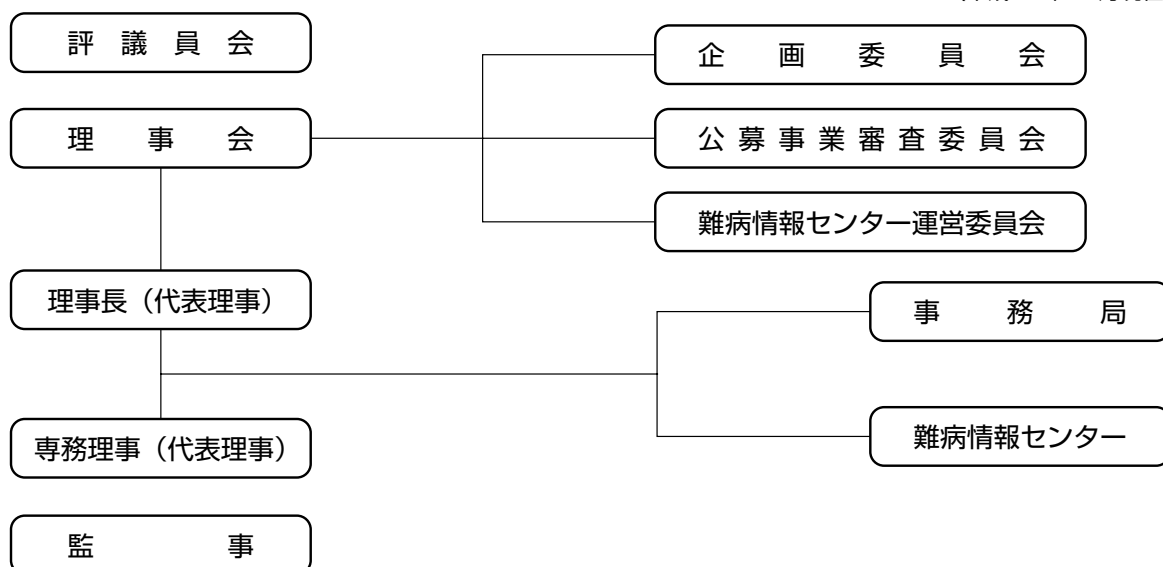
事業内容

本財団の目的を達成するため、難治性疾患等に関する次の事業を行うこととしています。

- (1) 調査研究の実施及び調査研究事業への助成
- (2) 注目すべき研究業績等に対する顕彰
- (3) 学術団体との連携及び協力
- (4) 情報の収集及び提供
- (5) 知識の啓発、普及
- (6) 医療従事者等に対する技術研修の実施
- (7) 書籍及び電子媒体等の編集、発行及び販売
- (8) その他本財団の目的を達成するために必要な事業

組 織

(平成29年10月現在)



役 員

理 事 長 (代表理事)	大 塚 義 治
専 務 理 事 (代表理事)	遠 藤 弘 良
理 事	大澤 眞木子
〃	北 村 聖
〃	工 藤 翔 二
〃	宮 坂 信 之
〃	山 本 一 彦
監 事	鹿 毛 雄 二
〃	栗 原 安 夫

日本赤十字社 副社長

聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科 研究科長

東京女子医科大学 名誉教授

国際医療福祉大学医学部 医学部長

(公財)結核予防会 理事長

東京医科歯科大学 名誉教授

国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター 副センター長

ブラックストーン・グループジャパン(株) 特別顧問

栗原安夫公認会計士事務所

評 議 員 会

会 長	高 久 史 磨
評 議 員	青 木 清
〃	稲 葉 裕
〃	葛 原 茂 樹
〃	齋 藤 英 彦
〃	猿 田 享 男
〃	谷 口 克
〃	廣 瀬 和 彦
〃	松谷 有希雄
〃	御子柴 克彦
〃	溝 口 秀 昭
〃	吉 倉 廣
〃	吉 原 健 二

(公社)地域医療振興協会 会長

(公財)生存科学研究所 理事長

救世軍清瀬病院 副院長

鈴鹿医療科学大学大学院医療科学研究科 研究科長

国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長

慶應義塾大学 名誉教授

国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター 特別顧問

城西病院附属クリニック 所長

国立保健医療科学院 名誉院長

国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター

発生神経生物研究チーム シニアチームリーダー

東京女子医科大学 名誉教授

国立感染症研究所 名誉所員

前(公財)難病医学研究財団 理事

➡ 医学研究奨励助成金の概要 ◀

1. 趣 旨

めざましい医学の進歩にもかかわらず、なお原因が解明されず治療方法も確立されていないいわゆる難病の研究を推進するため、昭和51年度から当財団が独自で40才未満の若手研究者を対象とし、一般公募により研究内容が将来有用と期待される研究について医学研究奨励助成金を交付し、研究の支援を行っている。なお、平成23年度より「臨床枠」を新設した。

2. 公募対象

難病の専門分野における40才未満の国内の研究者や現に難病の診療に携わっている40才未満の医師で、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の研究代表者、総合大学及び医科大学の医学部長または附属病院長、難治性疾患の研究や診療を行っている研究機関・医療機関の長のいずれかの推薦を受けた者を対象としている。

3. 公募状況

平成27年度は、一般枠へ50名、臨床枠へ27名の応募があり、7名の専門審査委員による厳正な審査を経て10名が受賞することとなった。

4. 助 成 金

1名につき200万円

5. 研究報告概要等

研究報告概要は後記の通りであり、これらの研究を基に難病に対する医学研究が益々推進され、難病患者とそのご家族や関係者に有用となることを期待している。

参考 第40回 贈呈式

平成28年1月14日（木）

式次第

(1) 挨拶	会 長	高久 史磨
(2) 趣旨及び審査経過報告	企画委員会委員長	齋藤 英彦
(3) 医学研究奨励助成金贈呈	理事長	吉原 健二
(4) 祝 辞	厚生労働省健康局長	福島 靖正 殿
	上智大学 名誉教授	青木 清 殿
(5) 受賞者代表謝辞	愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座	
	助教 田中 景子 殿	

➡ 医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要 ◀

(註) 本研究成果報告は、平成27年度（第40回）に当財団が助成した医学研究奨励助成金受賞者の研究報告概要を取り纏めたものです。

(一般枠)

- リンパ脈管筋腫症（LAM）におけるLAM幹細胞を介した病変形成機構の解明
〔安藤 克利 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 非常勤助教〕
研究対象疾患：リンパ脈管筋腫症
- 新規筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子による細胞死機構の解明
〔金蔵 孝介 東京医科大学分子病理学分野 講師〕
研究対象疾患：筋萎縮性側索硬化症
- 獲得性プリオン病の診断法の開発
〔小林 篤史 北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室 准教授〕
研究対象疾患：クロイツフェルト・ヤコブ病
- iPS細胞を用いた重症心不全への移植治療時の未分化細胞の免疫学的除去法の確立
〔関 倫久 慶應義塾大学医学部救急科 助教〕
研究対象疾患：特発性拡張型心筋症
- 加齢黄斑変性に対する分子標的治療法の開発
〔藤田 幸 大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 助教〕
研究対象疾患：加齢黄斑変性
- 小児の成長ポテンシャルを活用した成長再生医療による心筋症の治療法開発
〔森 雅樹 滋賀医科大学神経難病研究センター 特任准教授〕
研究対象疾患：特発性拡張型（うっ血型）心筋症

(臨床枠)

- 心臓移植後の急性拒絶反応を慢性炎症マーカーを用いて予測する
〔今村 輝彦 東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任助教〕
研究対象疾患：拡張型心筋症
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の圧容積関係を用いた新規病態評価法の確立
〔坂本 隆史 大分県立病院循環器内科 副部長〕
研究対象疾患：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 次世代シーケンス技術を用いた先天性魚鱗癬様紅皮症の包括的病態解明と、新規治療法への挑戦
〔武市 拓也 名古屋大学医学部附属病院 助教〕
研究対象疾患：先天性魚鱗癬様紅皮症
- 食事・栄養要因及び遺伝要因との交相互作用解明を目的とした潰瘍性大腸炎の症例対照研究
〔田中 景子 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 助教〕
研究対象疾患：潰瘍性大腸炎

リンパ脈管筋腫症（LAM）における LAM幹細胞を介した病変形成機構の解明



順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 非常勤助教 安藤 克利

【研究目的】

リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) は、生殖可能年齢の女性に発症し、肺や体軸リンパ系においてLAM細胞が増殖することにより生じる腫瘍性疾患です。肺には多発の嚢胞が形成され、気胸、呼吸困難などの呼吸器症状で発症し、緩徐に進行することで重症例では呼吸不全に至り肺移植を必要とします。その発症頻度は約1.9～4.5人/100万人と希少ではありますが、日本の脳死肺移植施行例の基礎疾患として最も多いことが報告されています。このため、LAMの病因・病態の解明・新規治療法の開発は重要な課題ではありますが、未だLAMの発病・病態進展機構は明らかにされていません。

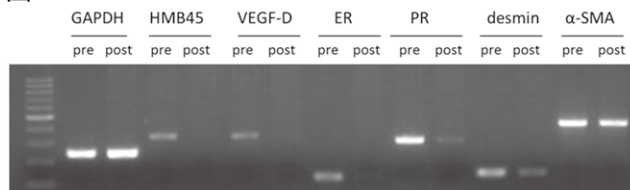
一般的に腫瘍細胞集団には、腫瘍幹細胞が存在し、増殖の早い腫瘍細胞を供給し続ける病態が知られています。実際、癌領域では、癌幹細胞が、癌の再発・転移や治療抵抗性など癌進展現象を理解する上で重要である一方、“幹”細胞としての形質を失わせることで、腫瘍原生能が消失し“根治”へとつながる可能性が指摘されています。私達は、未同定のLAM病態に関して、「LAMの肺病変は、LAM幹細胞とLAM幹細胞から誘導されたLAM細胞により構成される」といった、“LAM幹細胞”と呼ばれる細胞集団の存在・重要性に着目し、研究を推進してきました。

今回、私達は難病医学研究財団の平成27年度医学研究奨励助成金を受け、LAM幹細胞を介した病変形成機構を解明するため、1) ヒトLAM細胞の培養法・細胞株の確立、2) LAMのモデル動物作成、及び、3) LAM幹細胞の多能性の証明、の三項目について取り組んできました。

【背景】

私達は、肺移植や気胸手術時に採取されたLAM患者さんの肺組織から、LAM細胞、リンパ管内皮細胞、等、LAM病変を構成する各細胞集団を fluorescence activated cell sorting (FACS) により分離する手法を確立することに世界で初めて成功し、昨年その手法について論文報告しました (AJP Lung Cell Mol Physiol. 2016; 310: L899-L908)。一方、分離したLAM細胞は、平滑筋細胞用基礎培地条件下で培養すると、1) 細胞形態が線維芽細胞様に変化し、分離時には確認されたHMB45、VEGF-D、女性ホルモンレセプター、等LAM細胞マーカーの発現が消失すること (図1)、2) Oct-4やSox-2をはじめとする幹細胞維持に必要な転写因子の発現が培養後に数十分の一まで低下すること (図2)、等の現象が確認されました。即ち、これらの研究結果からは、LAMの主病態がLAM幹細胞によって形成されている可能性が示唆されました。

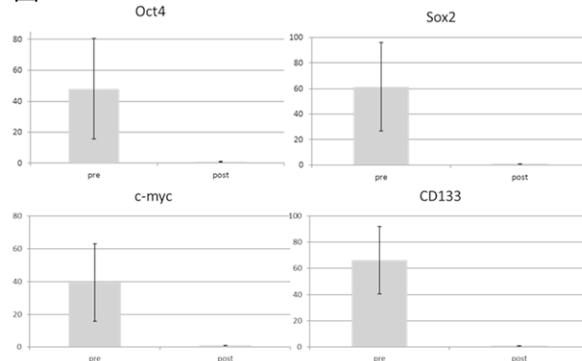
図1



Pre:培養開始時、Post:培養後

図1: 分離時には確認されたHMB45、VEGF-D、エストロゲンレセプター (ER)やプロゲステロンレセプター (PR)、等のLAM細胞マーカーの発現は培養後に消失した。図2: Oct-4、Sox-2、等の幹細胞維持に必要な転写因子の発現が培養後に数十分の一まで低下した。

図2



【研究成果】

1. 組織からのFACS法による LAM 細胞、LAM 幹細胞の分離

気胸手術時に摘出されたLAM患者さんの肺組織を蛋白分解酵素で消化し、細胞浮遊液を調整します。その後、autoMACS Separator、BD FACS AriaII cell sorterを用いて、CD45に対する抗体により血球系細胞、及び7-AADにより死細胞を除去し、CD34・EpCAM・podoplanin陰性、CD90陽性のLAM細胞の他、EpCAM陰性、podoplanin陽性リンパ管内皮細胞を各表面抗原に対する抗体を用いて分離します。昨年度は、移植肺が得られず、気胸手術時に摘出された肺組織での実験が主体でありましたが、再現性をもって各細胞集団を分離することができました。一方、移植肺以外の場合、検体の大きさが小さく、研究遂行に充分な量の細胞が得られないことが課題にあがりました。

2. LAM細胞の培養法の確立

背景の項で示す通り、分離したLAM細胞集団は、平滑筋細胞用初代培養用メディウムを用いて二次元培養すると、LAM細胞マーカー発現が消失すること、幹細胞性を示唆する転写因子発現が低下すること、が確認されています。一方、幹細胞性を維持するには、1) Nicheと呼ばれる微小環境の存在が必要であり、feeder細胞（線維芽細胞など）との共培養が重要であること、2) Y-27632 (Rho結合キナーゼ阻害薬 [ROCK inhibitor]) の存在により生存率が向上すること、が報告されています (Nature Bio 2007; 25; 681)。このため、私達は、分離LAM細胞をY-27632添加条件下での三次元培養や培養リンパ管内皮細胞との共培養を試みました。しかし、結果的に、これらの条件では効率的にLAM細胞が培養されませんでした。

3. ヒトLAM細胞株の樹立

hTERT (human telomerase reverse transcriptase) 遺伝子を導入することにより細胞を生理的条件下に不死化して細胞株を樹立できることが知られています。私達は、ヒトLAM細胞株を樹立するため、上記2の手法を確立した後、培養された細胞にhTERTを導入するという研究計画を構築していました。しかし、上記手法ではLAM細胞の培養が困難であることが判明しました。このため計画を変更し、LAM細胞を分離・培養開始後早期の段階で、hTERTを遺伝子導入し、その後再度LAM細胞マーカーを有する（幹細胞性を維持する）細胞集団をFACSで分離する、という手法を試みました。その結果、1例のみですが、分離・培養LAM細胞集団にhTERTを遺伝子導入することに成功いたしました。今後、これらの細胞集団からLAM細胞マーカーを有する細胞集団の分離手法を確立していきたいと考えています。

【今後の課題】

昨年度の研究により、hTERT遺伝子を導入された培養LAM細胞集団から、LAM細胞マーカーを有する細胞を分離することで、ヒトLAM細胞株を樹立できる可能性が示唆されました。検体量の少ない組織からどのように効率的にLAM細胞を分離するか、等の課題も見つかりましたが、今年度は、昨年度の成果の再現性を確認する他、1) 樹立されたLAM細胞株を用いて、動物モデル作成を試みる、2) 培養条件にVEGF-AやVEGF-D（リンパ管内皮細胞増殖因子）を添加し、他の細胞に分化誘導できるか幹細胞性を証明するための研究を進めていく予定としています。

本研究をご支援いただいた難病医学研究財団ならびに関係者の皆様に深く感謝いたします。

新規筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子による 細胞死機構の解明

東京医科大学分子病理学分野 講師 金蔵 孝介



研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は進行性に大脳の運動神経と脊髄の運動神経が変性し、最終的に全身の麻痺により死に至る神経の難病です。およそ10%の患者さんは家族内でのALS発症（家族性）が見られることが知られています。2011年に家族性ALSの患者さんから新たに発見されたC9orf72遺伝子の変異は家族性ALSの約4割、さらに家族歴がない患者さん（孤発性といいます）のうち1－2割に遺伝子変異〔遺伝子中の（GGGGCC）繰り返し配列が異常に延長する〕が見られることが報告され、ALSの原因遺伝子として最も重要であると考えられています。変異型C9orf72によってなぜ運動神経細胞が死んでしまうのかには諸説ありますが、現在最も支持されている仮説として、GGGGCCのリピート数が延長することにより（GGGGCC）から異常な繰り返しペプチドが産生されるリピート依存性開始コドン非依存性翻訳と呼ばれる非常に特殊なタンパク合成機構によって神経に毒性を示すペプチドができることが原因と考えられています。なかでもアルギニンを含むペプチドの神経毒性が強いことが知られており、プロリンとアルギニンの繰り返しであるpoly-PRが動物モデルでも神経毒性を持つことが示されています。

研究目的

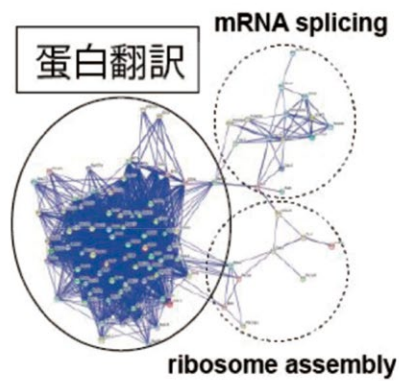
本研究課題ではC9orf72遺伝子から産生されるペプチド（poly-PRおよびpoly-GR）による神経細胞死機構を明らかにするため、以下の項目を検討しました。①poly-PRと結合する分子を網羅的に同定する
②poly-PRによる神経毒性メカニズムを明らかにする。

結果と考察

Poly-PRと結合する分子を液体クロマトグラフィーマスマスペクトロメトリー法を用いて網羅的に同定しました。その結果、RNAと結合するタンパク質が多数結合することがわかりました。これらのタンパク質の主な機能はタンパクをmRNAから合成（翻訳）することでした。また、これらのタンパクpoly-PRの結合の一部はRNA分解酵素処理によって失われたことから、poly-PRは直接RNAと結合していることが考えられました。実際、poly-PRはRNAと直接結合してRNAの凝集体を作成することを確認しました。

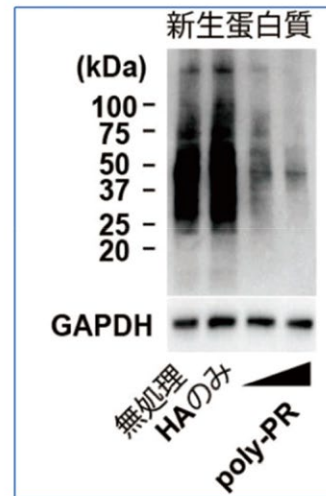
我々はpoly-PRが結合するタンパク質群がタンパク質合成に関係していることから、poly-PRはタンパク質の合成を障害しているのではないかと考えましたが、予想通りpoly-PRはタンパクの合成を阻害しており、細胞の生存に必要なタンパク質の合成ができないために細胞が死ぬことが推測されました。

結合分子の探索



poly-PR は蛋白翻訳関連分子と結合する。

poly-PR は蛋白翻訳を阻害



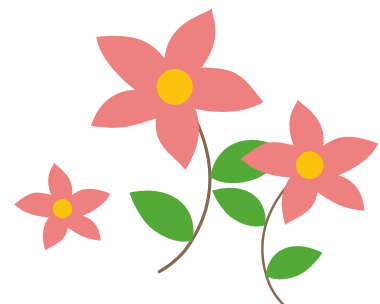
以上のことから、poly-PRはRNAと結合してタンパク質の翻訳を障害することによって運動神経細胞死を起こすことが示唆されました。これらの発見はHuman Molecular Genetics誌に発表されました。我々は現在、これらの知見に基づいてALSの治療薬を開発するために日々研究を進めております。

謝 辞

一日も早くALSの患者さんの手元に治療薬を届けられるように今後も全力で取り組みたいと思います。本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました難病医学研究財団の関係者の皆様ならびに同財団へのご寄付を賜りました皆様方に厚く御礼を申し上げます。

文 献

Kanekura K, Yagi T, CAmmack AJ, Mahadevan J, Kuroda M, Harms MB, Miller TM, Urano F. Poly-dipeptides encoded by C9ORF72 repeats block global protein translation. Human Molecular Genetics; 25: 1803-13. 2016.



獲得性プリオン病の診断法の開発

北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室 准教授 小林 篤史



背景と目的

獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病の中でMMiKと名付けられたサブグループは孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とは全く異なる病理学的・生化学的特徴を示します。われわれはこれまでに、その病理学的・生化学的特徴に基づくスクリーニングと、感染実験による感染特性評価という2段階の検査で獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKを同定できることを明らかにしてきました。しかし、従来の感染特性評価法はマウスへの脳内接種後に発病まで観察するというもので、数年にわたる長い潜伏期間が迅速な診断の大きな障壁となっていました。そこで、本研究では簡便な感染特性評価法を構築し、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKの迅速な確定診断法を確立することを目指しました。

結 果

1. FDCアッセイの確立

プリオンは末梢組織に侵入すると、まずリンパ組織の濾胞樹状細胞（FDC）で増殖し、その後、神経組織へ侵入します。そこで本研究では、ヒトプリオン蛋白遺伝子導入マウスに獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKプリオンを腹腔内接種し、接種75日後に脾臓のFDCに蓄積する異常型プリオン蛋白をウェスタンブロットで解析しました。すると、*PRNP*遺伝子コドン129の正常多型がメチオニンホモ（129M/M）のマウスでは6匹中5匹（83%）で、バリニンホモ（129V/V）のマウスでは6匹中6匹（100%）で、脾臓FDCに異常型プリオン蛋白の蓄積がみられました。蓄積していた異常型プリオン蛋白は129M/Mマウスでintermediate type、129V/Vマウスでtype 2となり（図1）、脳内接種と同様の結果を得られることが分かりました。これらの結果から、腹腔内接種75日後のFDCアッセイにより獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKプリオンの感染特性を評価できることが示されました。

2. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病との鑑別

次に、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKと同じ129M/Mの遺伝子型をもつ孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病サブグループ（MM1, MM2C, MM2T）について、上記のFDCアッセイにより獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKと鑑別することが可能なかを検討しました。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病MM1を接種したマウスではコドン129の遺伝子型にかかわらずtype 1の異常型プリオン蛋白の沈着がみられました。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病MM2CやMM2Tを接種したマウスではいずれのコドン129遺伝子型のマウスでも異常型プリオン蛋白の沈着がみとめられませんでした。これらの結果から獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKと129M/Mの遺伝子型をもつ孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病をFDCアッセイにより鑑別できることが示されました。

3. FDCアッセイの迅速化

最後に、FDCアッセイによる獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKプリオンの感染特性評価をどれだけ迅速化できるかを検討しました。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKプリオンを腹腔内接種し、接種28、14、7、3日後にFDCに蓄積する異常型プリオン蛋白をウェスタンブロットにより解析したところ、129V/Vマウスでは最短で接種14日後でもtype 2の異常型プリオン蛋白の蓄積がみとめられました（図1）。一方、129M/Mマウスではいずれの時点でも異常型プリオン蛋白が検出されませんでした。これらの結果は、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKプリオンを脳内接種すると129V/Vマウスが129M/Mマウスよりも早くに発病し、129V/Vマウスでは接種材料に含まれるintermediate typeからtype 2に異常型プリオン蛋白の分子量がシフトするというこれまでの報告と一致していました。

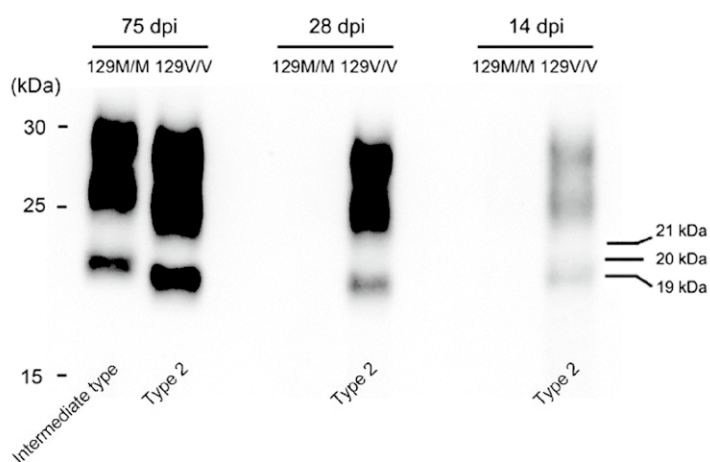


図1. 脾臓FDCの異常型プリオン蛋白
獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiK
プリオンの腹腔内接種75日後には、
129M/Mマウスにおいてintermediate
type、129V/Vマウスにおいてtype 2の異
常型プリオン蛋白の蓄積がみとめられま
した。接種14日後および28日後には、
129V/Vマウスのみtype 2異常型プリ
オン蛋白の蓄積がみとめられました。

今後の展望

本研究により獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病MMiKを正確かつ迅速に確定診断する方法が確立できました。今後は、欧米の研究拠点と協力してこれまで見逃されていた獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病を広く検索したいと考えています。その中で、医源性プリオン感染の発生状況を正しく把握し、感染経路を特定してそのリスクを排除し、将来の医源性クロイツフェルト・ヤコブ病撲滅に結びつけたいと考えています。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様により御礼申し上げます。

iPS細胞を用いた重症心不全への移植治療時の 未分化細胞の免疫学的除去法の確立

慶應義塾大学救急科 助教 関 倫久



1. 背景

重症心不全は、薬による治療だけでは治らない場合、最終的かつ根本的な治療は心臓移植しかありません。しかしわが国では移植を待つ患者数に比べて、移植心が充足しておらず、治療体制は十分とは言えません。近年になって、iPS細胞が再生しない組織を再生させるための治療を実現させようとしています。iPS細胞は皮膚や血液などの細胞に遺伝子を導入することで、様々な細胞に分化でき、かつ自己複製ができる細胞です。このために治療に使うための細胞ソースとして大きな注目を集めています。重症心不全に対する新たな治療として、iPS細胞から作った心筋細胞を移植する方法が期待されています。しかし、心筋細胞移植の領域では 10^9 オーダーの細胞移植が想定されており、このような大量の細胞を移植する場合に、未分化な細胞の残存・混入により腫瘍が引き起こされることが危惧されています。このため、iPS細胞由来細胞の大量移植を実現するためには、残っている未分化な細胞による腫瘍化を回避する技術を開発することが必須で、安全性を確立するためにより高精度の未分化細胞除去が求められています。仮に万が一未分化なiPS細胞が移植細胞に混入したまま移植が行われた場合、腫瘍発生後に、今の時点では手術をして腫瘍の切除を行うほか有効な手段は存在しません。しかし移植した部位によっては再手術が危険な手術となり得る可能性があり、手術以外の選択肢を確立することが安全性の担保のために重要です。

2. 研究の目的

近年、がん治療の領域では特定の抗原をターゲットにしたワクチン治療が期待を集めています。がんの特異的な抗原に対して反応する細胞障害性T細胞と呼ばれる免疫細胞をペプチドなどのワクチンによって誘導することにより、自身の免疫の力を使って腫瘍を攻撃することが可能になります。我々はこの方法を応用して、未分化なiPS細胞に特異的な抗原をターゲットにする免疫治療を確立することで、移植の時の安全に役立てるべく研究を行っています。こういった方法が確立できれば、iPS細胞に対する治療目的としてだけでなく予防目的としても役立つ可能性があり、しかも侵襲性の低い方法で実現が可能となります。

3. 方 法

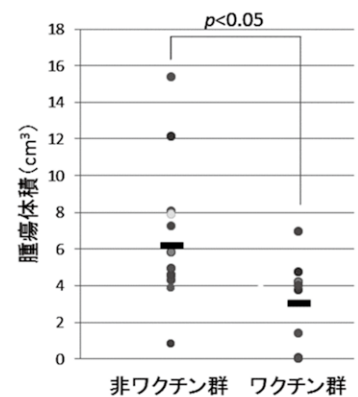
実際に未分化な細胞自体をワクチンとすることで、拒絶免疫の誘導による未分化細胞由来の腫瘍の形成を抑えることができるかどうかの検証実験を行いました。抗未分化細胞ワクチンとして、放射線照射で発育しないように工夫したヒトES細胞自体をワクチンすることでiPS細胞に対して腫瘍の形成を抑制することが可能であるかどうかをマウスを使って検討し、また、iPS細胞の未分化状態における表面蛋白の中から未分化特異的な免疫反応を誘導可能な抗原として確立するべく、未分化特異的な抗原の検索を行いました。

4. 研究成果

我々は、ヒトES細胞自体をマウスにワクチンすることで 1×10^6 の同種マウスiPS細胞に対して腫瘍形成を抑制することが可能であることを証明しました（右図）。これにより、マウス細胞を用いたiPS細胞由来の腫瘍形成の実験系を確立するとともに、ワクチンによる免疫反応によりiPS細胞由来の腫瘍の形成の抑制が可能であることが示されました。 1×10^5 オーダーの未分化細胞に対してはワクチンにより腫瘍形成が起こらなくなることを確認し、未分化細胞の除去をin vivoで行うことの可能性が示されました。

ヒトES細胞自体のワクチンを臨床応用することは、ヒトES細胞は腫瘍を抑制するための抗原以外にも多くの抗原を含むことが考えられるため、予期せぬ副作用を招く危険性が危惧されます。今後ワクチンの実用化のため、これら未分化細胞を特徴づける遺伝子マーカーであり、未分化状態に対する拒絶免疫のターゲットとなり得る遺伝子を、マイクロアレイのデータを用いて検索・抽出しました。今後確立した実験系を用いて未分化細胞特異的な発現を呈する遺伝子のみを導入したワクチンの効果の検討をさらに進めていきます。

ヒトES細胞ワクチンによる
腫瘍形成抑制効果の確認



加齢黄斑変性に対する分子標的治療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 助教 藤田 幸



【研究概要】

加齢黄斑変性は、加齢とともに網膜の中心部である黄斑が障害を受け、視力が低下する病態である。加齢黄斑変性は、欧米においては成人の失明原因の第1位で、日本でも近年増加傾向にあり、失明原因の第4位にあげられている。これまでにいくつかの治療法が開発されているが、これらの治療法が全く効果を示さない症例もあり、新たな治療法の開発が求められている。過去の報告から、加齢黄斑変性に対して、神経軸索ガイダンス因子であるNetrin4が治療効果を示すことが示唆されている。しかしながら、Netrin4単独では、動物モデルにおける血管新生を完全に抑制するには不十分であった。これまでに私は、Netrin4と同様の受容体に作用する神経軸索再生阻害因子RGMaに着目し、研究を進めてきた。本研究では、血管に対するRGMaの作用を解明する共に、加齢黄斑変性に対するRGMaの治療効果を明らかにすることを目指し、検証を行った。

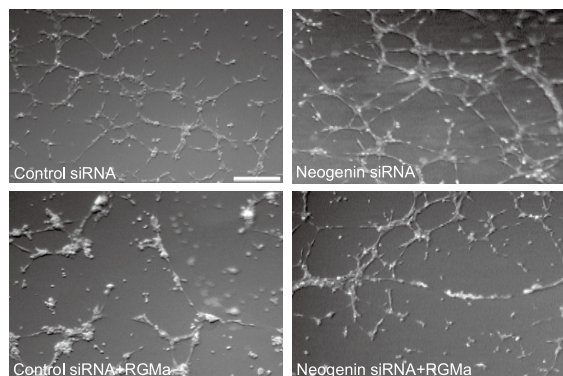
【研究成果】

本研究では、RGMaの受容体であるNeogeninを発現することが知られている血管内皮細胞human umbilical artery endothelial cells (HUAEC) を用いて実験を行った。血管内皮細胞増殖因子VEGFの存在下で培養したHUAECに対してRGMaを投与すると、細胞遊走が抑制された(図1)。この結果から、RGMaはNetrin4と同様に、血管新生を抑制するという仮説をたてて検証を行った。加齢黄斑変性では、新生血管が問題となるため、RGMa刺激により、新生血管を抑制できるか調べた。血管形成の指標となる、HUAECのチューブ形成能を検証した結果、RGMa存在下ではチューブ形成が抑制された。また、この作用はNeogeninの発現を阻害した場合には、この作用が減弱した。これらの結果から、RGMaはその受容体であるNeogeninを介して血管新生を抑制することが示唆された。また、*in vivo*でもRGMaが血管新生を抑制するか検証を行った。マウス皮下にマトリゲルを注入し、浸潤したヘモグロビン量を評価した。その結果、RGMa存在下ではヘモグロビン量が減少した(図2)。この結果から、RGMaは*in vivo*においても血管新生を抑制することが示唆された。さらに、RGMaが血管新生を抑制する分子機序の解明を試みた。細胞骨格の再構成を制御するfocal adhesion kinase (FAK) のリン酸化亢進は血管形成に寄与すると考えられている。HUAECをVEGF存在下で培養した場合、FAKのリン酸化レベルが亢進するが、RGMaの投与によって、リン酸化レベルが抑制されることがわかった(図3)。これらの結果から、RGMaはFAKのリン酸化抑制によって、血管新生を阻害することが示唆された。

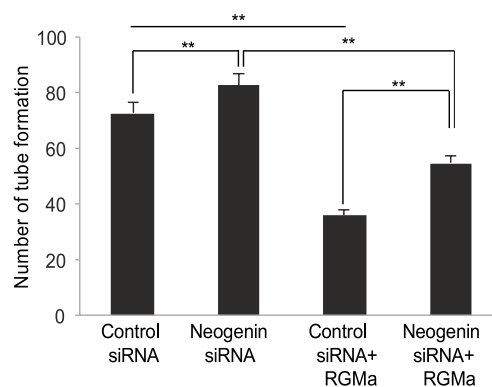
【謝 辞】

本研究にご支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団の皆様に深く御礼を申し上げます。

図1. RGMa による血管形成抑制作用

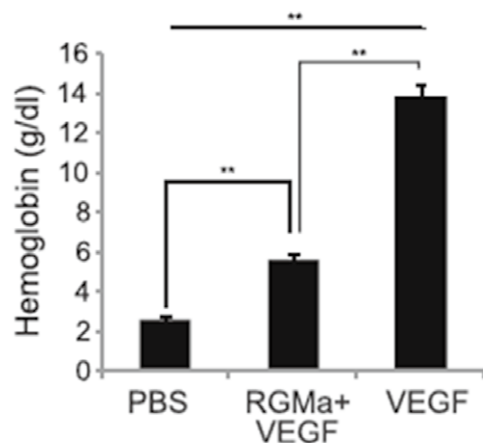


(A) HUAEC チューブ形成の代表写真。



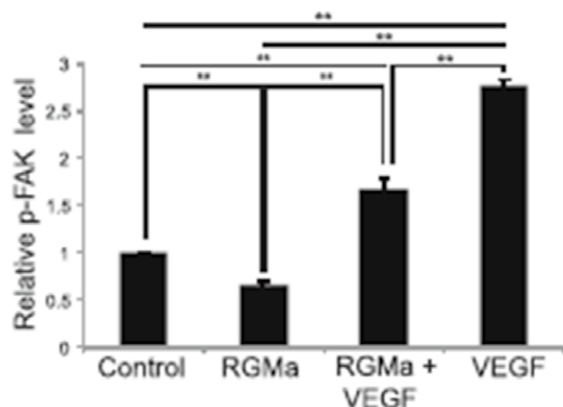
(B) RGMa 存在下では、チューブ形成が有意に減少した。 ** $P < 0.01$.

図2. *in vivo* での RGMa による血管形成抑制作用



マトリゲルに浸潤したヘモグロビン量を測定した。RGM 存在下でヘモグロビン量が減少した。 ** $P < 0.01$.

図3. RGMa による FAK のリン酸化抑制作用



HUAEC での FAK のリン酸化レベルをウエスタンブロットで検証した。RGM 存在下では、FAK のリン酸化が抑制された。 ** $P < 0.01$.

小児の成長ポテンシャルを活用した成長再生医療による 心筋症の治療法開発

滋賀医科大学神経難病研究センター 特任准教授 森 雅樹



研究背景

数多くの患者様が難病と闘っておられ、医学的課題を根本的に解決することを目指すことが研究者の責務である。その目的を実現することを目標に据え、小児難病を治す手立てを見出すために、小児や人間が本来もつ特徴的な性質を活用することを考えた。つまり、人間には、傷を治し、学習し、環境に適応することができる。さらに小児は、成長を通じて脳や心臓を含めたすべての臓器を増大させることができ、成熟能や機能的な可塑性をもつ。しかし、このような生体に与えられた特性の仕組みは、大部分がわかっていない。

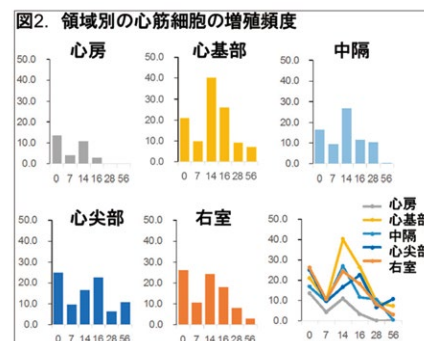
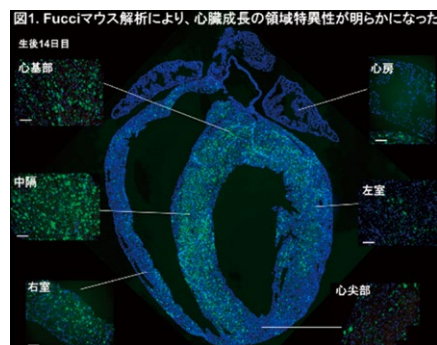
研究目的

難病の中で、特発性拡張型心筋症を研究対象として位置づけ、その病態の理解や治療策を明らかにすることを目的に本研究に取り組んだ。生体、その中でも小児の臓器がもつ特性を解明するために、マウスをモデル動物として使い、幼弱期における心臓の細胞増殖を動態解析した。さらに、小児のもつ特性の仕組みを解明するため、幼弱期と成体期の心筋細胞において網羅的遺伝子発現解析を行った。

結 果

幼弱期のマウスの心臓（生後0, 1, 7, 14, 56日目）において、心筋細胞の増殖を調べた。ここではFucci（フーチ）マウスと呼ばれる「細胞増殖をリアルタイムに捕捉できる」マウス系統を用いた（理研・宮脇敦史博士により開発）。その結果、予想に反し、心筋細胞の増殖は、生後も保たれることがわかった（図1）。増殖は、心臓の中隔や心基部に特に多かった。増殖活性は、成体（生後56日目）になると際立って低下したが、一部には増殖活性が残存していた（図2）。

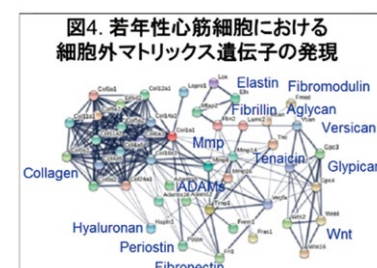
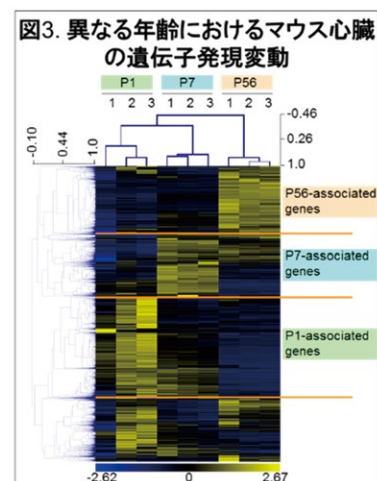
さらに、この増殖活性の仕組みを調べるために、マウスにおいて若齢期と成体期の心筋細胞において、活動している遺伝子を網羅的に同定した。次世代シーケンサーを用いて、マウスの全29,720遺伝子について、発現量を計測した（図3）。その結果、幼弱期のマウスでは、成体期と大きく異なる遺伝子の活動パターンが認められることがわかった。幼弱期に多く活動していた遺伝子は、ヒトで体の大きさを決めるのに重要で、異常になると「過成長症候群」や「成長不全症候群」の原因となるものが多かった。



体や臓器のサイズを決定する仕組みはよくわかっておらず、若齢期の遺伝子を重点的に調べることで明らかになる可能性がある。また、成長の分子機構を明らかにすることで、拡張型心筋症において、心筋細胞の増殖を人為的に誘導する治療法につながる可能性がある。

さらに若齢期に発現する遺伝子群には、細胞外マトリックスに関連するものが多いこともわかった（図4）。細胞外マトリックスにはコラーゲンやエラスチンなど多くの種類が存在するが、細胞の外部で働き、細胞の足場や環境を形作る。成長期において、細胞の外部を形成することが重要であることを示唆している。

以上のように、若齢期の生体が生来もっている成長のポテンシャルに着眼して、マウスにおいて、心臓の成長動態を明らかにした。さらに、その成長を可能ならしめている仕組みを明らかにするため、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析により、成長に関連して働いている遺伝子を絞り込むことができた。その遺伝子は、機能がわかっていないものが多く、その機能の解明を端緒にして、成長を人為的に誘導する新たな治療法につながる可能性がある。



考 察

これまで「心臓の細胞増殖は、生後はあまりおこらない」とされてきた定説が見直され、心筋細胞の増殖性について、より詳細な解析を行う余地が生まれた。この増殖がどのような仕組みで起こるのかがわかれば、成長を人為的に促進し、心臓難病の治療に応用できる可能性がある。この治療策は、心臓以外にも適用できる可能性があり、多くの臓器の成長がどのように起きているかをより詳細に調べる研究が必要である。我々は現在、難病の理解と治療を第一の目標に置いた研究に取り組んでおり、何とか患者様やその御家族の希望となることを求めて、取り組みを続けていく所存である。

謝 辞

本研究を援助して下さい、多くの優れた研究者との出会いを与えて下さり、また難病の治療研究成果を心待ちにされている患者様と私達をつなげて下さった難病研究財団に御礼申し上げます。

心臓移植後の急性拒絶反応を 慢性炎症マーカーを用いて予測する

東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任助教
(現：シカゴ大学循環器内科リサーチフェロー) 今村 輝彦



はじめに

「心不全」は脳卒中や悪性腫瘍とともに死因のトップとして知られていて、しかもその数は年々増えています。心臓は血液を体全体に送るポンプの役割をしていて、このポンプが弱ってしまうと全身の臓器に異常が起こります。ポンプが弱る原因は様々で、よく知られている心臓の病気としては心筋梗塞や心臓の弁の異常などがありますが、これらの全ての心臓病は最終的には心臓のポンプ機能を弱らせて、心不全を引き起こします。個々の心臓病の克服だけでも難しいのに、全ての心臓病が行きつく先の心不全を克服するのはとても困難な事です。

最近の医療技術の発達には目を見張るものがあり、心不全の患者さんの寿命を延ばすような様々な薬が開発されています。心筋梗塞や心臓の弁の異常に対する手術の技術革新にもめざましいものがあります。

しかしながら、最終的に心臓のポンプ機能が著しく悪化した場合、様々な治療を行っても機能が回復しない状況に陥ります。これを「重症心不全」と呼びます。呼吸を補助する機械や心臓の収縮するタイミングの最適化を図るような機械など、様々な治療が試みられていますが、重症心不全は克服されていません。

唯一、この重症心不全に対する確立された治療法があります。それが「心臓移植」です。諸外国では日本と比べると遥かに多くの心臓移植を行っています。日本でも近年、確実にその件数は増えています(図1)。ただし、どの施設でも行える治療ではなく、私の所属する東京大学をはじめとしたいいくつかの認定を受けた施設でのみ行われています。治療成績も素晴らしく、10年たってもおよそ9割の患者さんが生存しています。これは諸外国と比べても圧倒的で、日本が世界に誇る治療法と言えます(図2)。

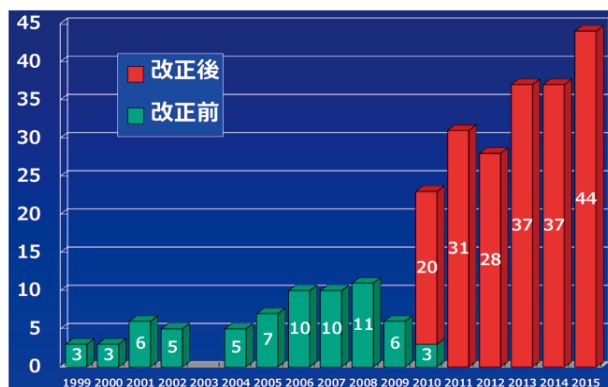


図1 日本における心臓移植術の年次係数
(心臓移植研究会 心臓移植レジストリより <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

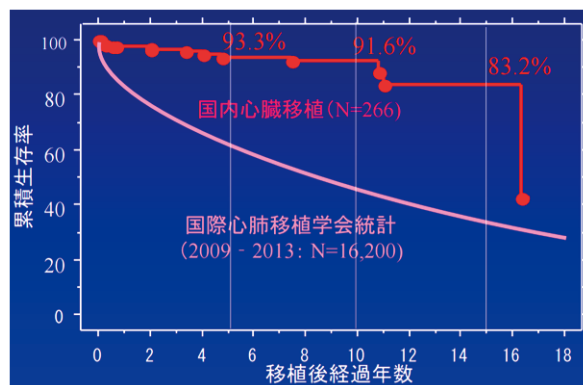


図2 諸外国と比較した日本の心臓移植後の生存率
(心臓移植研究会 心臓移植レジストリより <http://www.jsht.jp/registry/japan/>)

心臓移植は重症心不全を克服する完全な治療と言えるでしょうか?心臓移植を受けた患者さんにとって最も怖い合併症の一つに「拒絶反応」があります。他人の臓器を移植しているために、これを拒絶しようとする反応が起こり、せっかく移植した心臓が壊れてしまう事があります。これを予防するために免疫抑制剤を飲み続ける必要があるのですが、それでも時々拒絶反応は起こりえます。それをチェックするために、定期的に、それも頻繁に、血管の中に管を入れて心臓の筋肉を一部分採取し(これを心筋生検と呼びます)、拒絶の有無を確認する検査を行う必要があります。患者さんはある程度の苦痛や煩わしさから一生涯、逃れる事ができません。

私は、心臓移植を受けた患者さんのこのような苦痛を少しでも軽減するために、採血検査による炎症マーカーを測定することで拒絶反応の有無を予測する方法の考案を試みました。

方法と結果

心臓移植後に拒絶反応を起こした9人を調査しました(表1)。拒絶反応が発覚した時点と、その前後の検査入院時における心電図QRS幅、カテーテル検査による心臓内の各種圧力値、心臓の負担の目安となるBNP値を測定しました。同時に、炎症マーカーとして知られるTNF、高感度CRP、ガレクチン3、インターロイキン6を採血によって測定しました。拒絶反応は定期的な入院時に行われるカテーテル検査による心筋生検で診断しています。拒絶の診断後、免疫抑制剤治療を強化して、全例で拒絶は改善しています。

拒絶時とその前後における各種検査データの推移を図3に示します。いずれの検査項目も、拒絶によって統計的に有意な変化を示しませんでした。続いて、炎症マーカーの推移を図4に示します。ガレクチン3のみが、拒絶によって統計的に有意な上昇を示しました($p=0.018$ paired t-test)。拒絶の治療によって、ガレクチン3値は低下傾向を示しました($p=0.102$)。

表1 患者データ

患者背景		N = 9
年齢、歳		40.3 ± 11.3
性別、男		6 (66.7)
身長、cm		165.3 ± 9.1
体重、kg		52.9 ± 7.0
BMI		17.10 ± 4.11
移植後日数		487.0 ± 569.9
サイトメガロウイルス感染の既往		1 (11.1)
心臓超音波検査		
左室拡張期径、mm		42.3 ± 4.4
左室駆出率、%		64.9 ± 8.3
免疫抑制剤		
マイコフェノールモフェチル		7 (77.8)
タクロリムス		5 (55.6)
シクロスポリン		4 (44.4)
エベロリムス		2 (22.2)

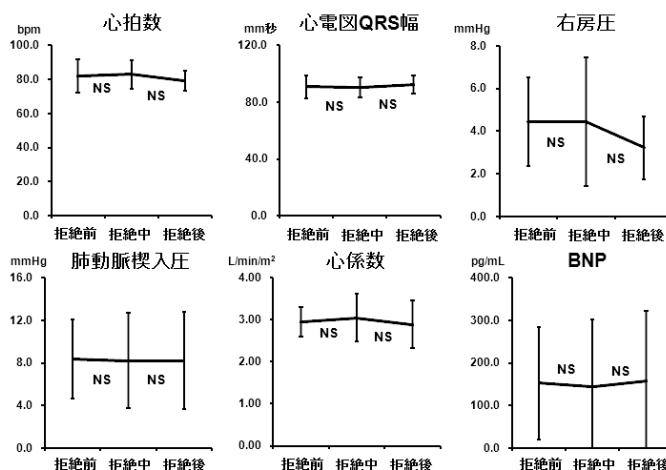


図3 拒絶反応前後の各種データの推移

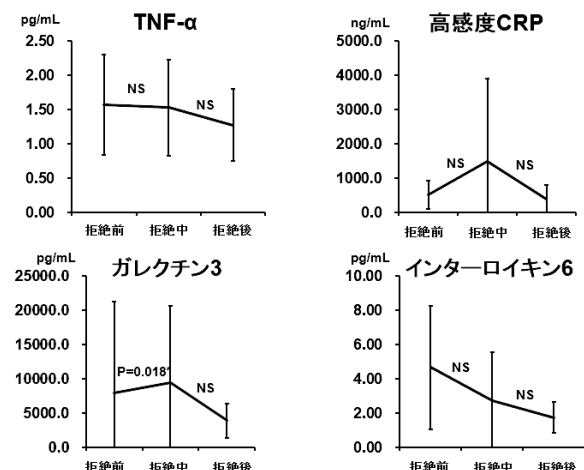


図4 拒絶反応前後の炎症マーカーの推移

考察

拒絶反応では、心臓の電気信号の障害、拡張する機能の障害、心臓の負担を表すBNP値の上昇などが報告されていますが、いずれも決定的ではなくそれだけでは確固たる診断には繋がらないと言われています。本研究の結果も同じく、これらの検査だけでは拒絶反応を予測・診断できないことがわかります。ただしこれらの検査は他の合併症の早期発見に繋がる事も多く、心臓移植後の患者さんに対して重要な検査であることには変わりはありません。

炎症マーカーの中で、ガレクチン3の異常高値が拒絶反応と深い関わりがありました。ガレクチン3は心不全の有無を見分けるマーカーとして近年着目されています。拒絶反応によって生じる微細な炎症や心筋内の化学反応の変化を、他の検査が異常を示す前に検出していると推測されます。採血検査だけで拒絶反応が予測できれば、不必要な心筋生検を繰り返す必要性が減り、患者さんの負担も大きく低下して、心臓移植術後のフォローアップが格段にやりやすくなります。心臓移植がもっと身近なものになれば、より多くの重症心不全の患者さんの命を救うことができます。そのためにも、より多くの患者さんに対して、本研究の結果が本当に有効かどうかを前向きな研究として検証していく必要があります。

最後に、重症心不全に対する本研究を全面的にサポートして頂いた公益財団法人難病医学研究財団に、厚く御礼を申し上げます。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の圧容積関係を用いた 新規病態評価法の確立

大分県立病院循環器内科 副部長
(九州大学病院循環器内科 共同研究員) 坂本 隆史



【研究背景と目的】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞する疾患であり、肺動脈圧の上昇、右心室の後負荷の増加による右心不全をきたす難治性疾患である。近年バルーン肺動脈形成術が本邦発の画期的治療法として注目されている。しかし治療効果の判定は肺血管抵抗の低下や自覚症・運動耐容能の改善で行われているのが現状である。本来治療による肺血管抵抗の低下とその結果としての右心不全の改善とは分離して評価すべきものであり、これにより適切に治療効果の判定や予後予測が可能になるものと思われる。

心室の収縮末期圧容積関係の傾き(収縮末期エラストンス: E_{es})は前負荷や後負荷に依存しない収縮性の指標であることが知られている。血管の特性を動脈実効エラストンス (E_a) で現すと、心室のポンプ機能や心収縮のエネルギー効率は E_a/E_{es} (心室と動脈のカップリングの指標) から求めることができる。正常心では E_a/E_{es} が 0.5 ~ 1 程度で動作しており、エネルギー効

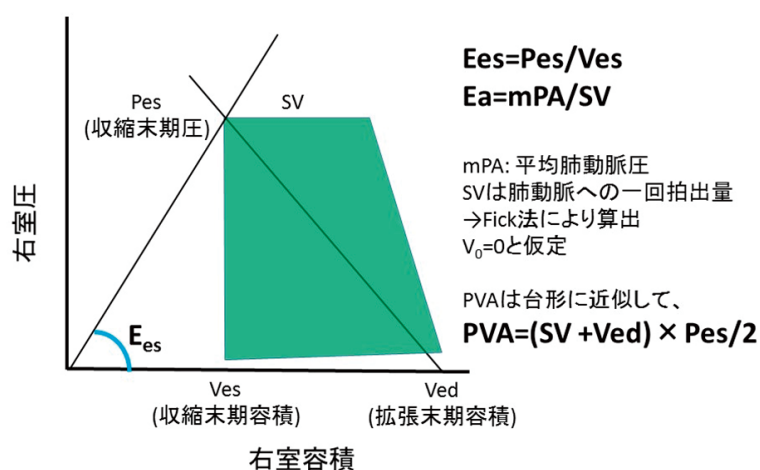


図 各種指標の算出方法

率は至適に保たれている。一方、不全心では E_{es} は低下、 E_a は増加するため E_a/E_{es} は高値となりエネルギー効率は低下する。このエネルギー効率の低下はさらなる右心機能の低下を招き、血行動態の加速度的な悪化に至ると予測される。これまで、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する治療介入を右心機能の指標である E_{es} や E_a 、エネルギー効率の観点から評価した報告はなく、本研究では右心カテーテル検査で得られた圧所見と心臓MRIから得られた右心室容積から得られた右室圧容積関係を用いて、バルーン肺動脈形成術の効果を評価した。

【研究結果】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症と診断され、経皮的肺動脈形成術を予定された患者に対して、バルーン肺動脈形成術の術前と術後3－6か月での様々な指標について比較検討した。過去のバルーン肺動脈形成術の有効性に関する報告と同様に、自覚症状や6分間歩行距離は改善していた。また右心カテーター検査から得られる肺動脈圧や肺血管抵抗は低下していた。

右室圧容積関係から得られる右室の後負荷の指標であるEaは有意に低下していたものの、右室収縮性の指標であるEesは変化を認めなかった。右室のエネルギー効率の指標であるEa/Eesは、術前は高値であり右心室の仕事効率の悪さを示していた。またバルーン肺動脈形成術はEa/Eesを有意に低下させ、右心室のポンプとしてのエネルギー効率も改善させることがわかった。またEa/Eesが術前からほぼ正常に保たれていた症例ではバルーン肺動脈形成術によるEaの低下に伴って、Eesも低下する傾向が見られ、結果としてEa/Eesはほぼ変化を認めなかった。逆にEa/Eesが術前から高値の症例は後負荷の上昇に対して右心室が対応できなくなっていることを表しており、より重症例であった。これらの重症例ではバルーン肺動脈形成術により右室の収縮性（Ees）は有意な低下は示さず、結果としてEa/Eesは低下し右心室のエネルギー効率は改善することがわかった。

【考察と今後の展望】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症では血栓により閉塞したことにより右心室にとっての後負荷が上昇し（Eaの上昇）、右心室はこれに対応するために収縮性を増強させることにより代償し（Eesの上昇）、右心室のエネルギー効率を保っていると推測される（代償期）。さらに後負荷が上昇し、右室への負荷が長期間にわたると最終的には右心室の収縮能が低下し、病期としてはより重症となる（非代償期）。代償期でのバルーン肺動脈形成術は後負荷の低下に対して収縮性も低下させる傾向があり、これは心臓のエネルギー効率の観点に立った合理的な適応であると考えられる。また非代償期でのバルーン肺動脈形成術は後負荷の低下に対して不良であったエネルギー効率が改善することがわかった。本研究ではバルーン肺動脈形成術の術後比較的早期での効果判定であり、今後はこれらのエネルギー効率の指標が予後に与える影響を検討することで、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態把握および予後予測、治療効果予測などができる可能性があると考えられる。

【謝 辞】

本研究の遂行にあたり多大なご支援をくださった公益財団法人難病医学研究財団の皆様ならびにご寄付くださった多くの支援者の方々に厚く御礼申し上げます。

次世代シーケンス技術を用いた先天性魚鱗癬様紅皮症の 包括的病態解明と、新規治療法への挑戦



名古屋大学医学部附属病院 助教 武市 拓也

〈研究の背景〉

先天性魚鱗癬様紅皮症とは、生まれた時から皮膚の皮がめくれて赤くなったり、皮膚がガサガサと分厚くなったりする病気です。この病気は、これまでに10種類の原因となる遺伝子が報告されており、常染色体劣性遺伝形式で病気が発生することが分かっています。患者さんによって程度の違いはありますが、皮膚の症状は生涯続きます。本研究では、この病気のさらなる病態の解明と、新規治療法へ繋がる発見をするために、原因が分かっていない患者さんの血液や唾液などから遺伝子を抽出して、次世代シーケンス技術と呼ばれる、網羅的に遺伝子異常を調べる方法を用いた研究を行いました。

〈研究の方法〉

先天性魚鱗癬様紅皮症の患者さんのうちで、現在までの方法で原因となる遺伝子変異が見つからない人の血液や唾液等から抽出したDNAを用いて、全エクソーム解析という方法で、原因遺伝子の変異があるかどうかを、網羅的に調べました。また、全エクソーム解析で原因が見つかった患者さんの皮膚組織の解析をして、その病態の解明を行いました。

〈結 果〉

患者さんは、72歳の女性です。生まれてまもなくより、魚鱗癬の症状が見られました。レチノイドの内服治療が試みられましたが、効果に乏しく、皮膚症状は悪化していました。患者さんの血液中のDNAを用いて、全エクソーム解析を行った結果、SDR9C7遺伝子の変異を見つけました。

次に、患者さんの皮膚組織を、抗SDR9C7抗体で免疫染色をしたところ、健常の人に比べて、SDR9C7蛋白の染色が弱くなっていました。また、皮膚組織の電子顕微鏡での観察では、角層が密になっており、角層細胞の間の脂質の減少がみられました。さらに、層板顆粒の細胞膜への癒合は正常でしたが、層板顆粒内の層状構造物は明らかに減少していました（右図）。

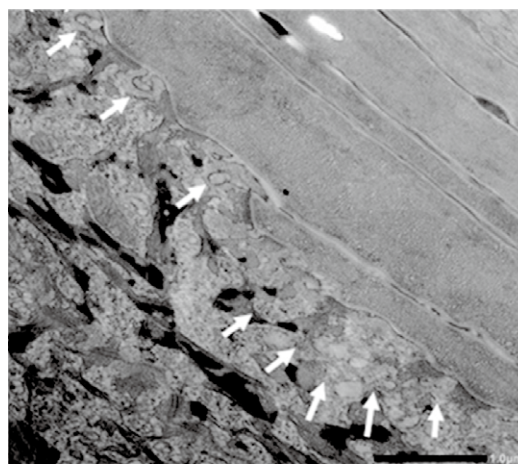
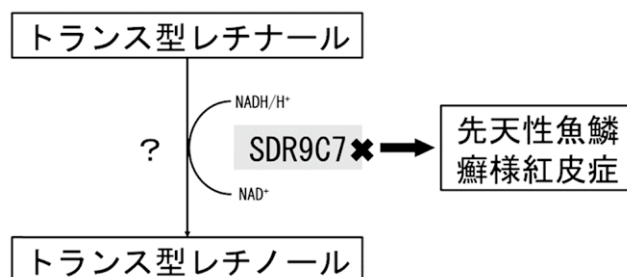


図 電子顕微鏡を使用した、病変部の観察
層板顆粒（矢印）内の層状構造物が減少している。

〈考 察〉

今回の研究で、私たちはSDR9C7遺伝子の変異を持つ患者さんを報告いたしました。SDR9C7遺伝子が先天性魚鱗癬様紅皮症の原因遺伝子であることは、2016年にレバノン人の患者さんで初めて報告されたばかりで、私たちの研究は、世界でも二番目の、SDR9C7遺伝子による先天性魚鱗癬様紅皮症の報告になりました。私たちの報告により、他の日本人の魚鱗癬の患者さんの中にも、この遺伝子の異常で病気になっている患者さんがいることが示唆されました。

SDR9C7という蛋白質については、2009年に、ビタミンAの代謝に関与している（右図）、という報告がありますが、まだ十分に研究がなされておらず、SDR9C7が私たちの体の中でどのような役割をしているかは、ほとんど何も解明されておられません。今回の発見を元にして、SDR9C7の機能について、さらに研究を深めていきたいと考えております。



〈成果論文〉

1. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms.

Takeichi T, Akiyama M. *J Dermatol*. 2016 Mar ; 43 (3) : 242-51. Review.

2. Large intragenic KRT1 deletion underlying atypical autosomal dominant keratinopathic ichthyosis.

Takeichi T, et al. *J Invest Dermatol*. 2016 Oct ; 136 (10) : 2095-8.

3. Congenital ichthyosis and recurrent eczema associated with a novel ALOXE3 mutation.

Takeichi T, et al. *Acta Derm Venereol*. 2017 Apr 6 ; 97 (4) : 532-533.

4. Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7.

Takeichi T, et al. *Br J Dermatol*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/bjd.15315.

〈謝 辞〉

本研究の遂行にあたり、多大なご支援をいただきました、公益財団法人難病医学研究財団と、事務局および関係者の方々、そしてご寄付をくださった多くの皆様に、心より感謝申し上げます。

食事・栄養要因及び遺伝要因との交互作用解明を目的とした 潰瘍性大腸炎の症例対照研究

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 助教 田中 景子



【研究の目的】

潰瘍性大腸炎の罹患率や有症率は世界的に増加しており、潰瘍性大腸炎の発症関連要因および予防要因を解明することは、非常に意義深い。

国外の研究により、潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因や遺伝要因が報告されているが、未だエビデンスが十分に蓄積されていない。国内ではこれまで2つの症例対照研究が実施されたが、遺伝情報が収集されておらず、現時点で栄養に関する2原著論文が報告されているのみである。これらの報告では、イソフラボンの摂取や菓子類の摂取は潰瘍性大腸炎のリスクを高め、ビタミンCの摂取はリスクを下げる事が報告されている。海外の研究では、野菜・果物の摂取、脂肪酸や食物繊維摂取と潰瘍性大腸炎との関連が指摘されている。

生活習慣や生活環境、さらには遺伝子多型の頻度の違いから、欧米の疫学研究で得られたエビデンスを日本人に適用することは、適切ではない。日本人を対象とした疫学研究で得られたエビデンスを活用することで、日本人のための潰瘍性大腸炎の予防方法を体系的に開発できる可能性が高まる。

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、遺伝情報も収集することで、環境要因および遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価することを目的とする。今回、症例群400名、対照群800名を目標とする症例対照研究を実施する。

【方 法】

多施設で研究を実施運営している。平成27年6月に愛媛大学臨床研究倫理審査委員会、及び、愛媛大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。

対象者

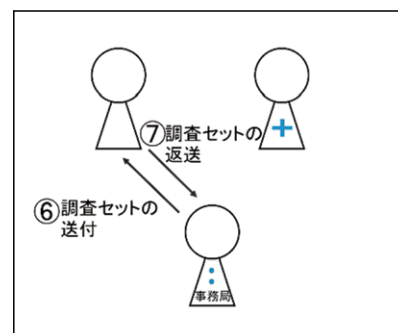
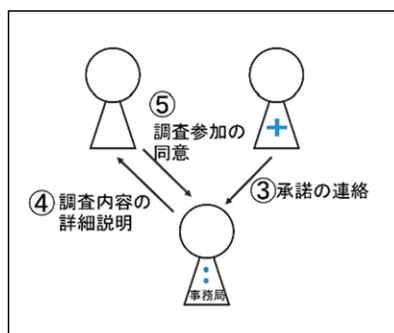
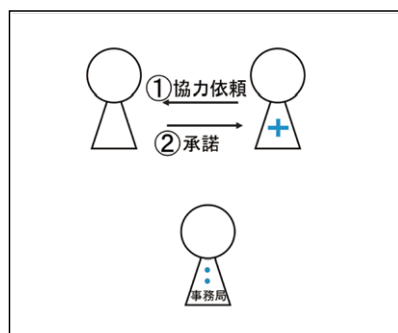
症例群は、80歳未満で潰瘍性大腸炎の診断から4年未満の患者とした。対照群は5歳階級別に年齢、性別をマッチさせた潰瘍性大腸炎或いはクローン病と診断されていない患者とした。対照群については、下痢や腹痛の症状のある患者は除外し、消化器内科、整形外科、耳鼻科等の患者をリクルートした。

リクルート方法

- ①医師から対象候補者に調査協力と個人情報の研究事務局（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内）への提供の依頼を行う。
- ②同意が得られれば個人情報提供同意書に署名をもらい、説明文書を手渡す。
- ③患者シートに対象者の連絡先、重症度等の情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書と共に研究事務局に郵送する。
- ④研究事務局より電話で詳細な説明をし、⑤最終的な同意を得る。

⑥研究事務局より質問調査票と口腔粘膜細胞採取キットを研究対象者宅に送付する。

⑦研究対象者は回答済み質問調査票と採取済み口腔粘膜細胞を研究事務局に送付する。



調査内容

半定量食事摂取頻度調査票および本研究用に開発した質問票調査（生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票では、家族構成、家族との人間関係、職業、職業曝露、学歴、年収、喫煙、居住環境、身体活動、睡眠、母乳摂取歴、飲酒歴、感染症や生活習慣病、虫垂切除などの手術歴などの既往歴と家族歴、薬剤使用状況、便秘、口腔衛生、アレルギー、うつ症状、過去1年ライフ・イベント、ストレス等に関する質問を含む）を用いた。症例群においては、医師が記入する使用薬物、重症度等に関する患者シートも使用した。

生体試料については、対象者自身によりキットを用いて口腔粘膜細胞検体を採取した。

【結 果】

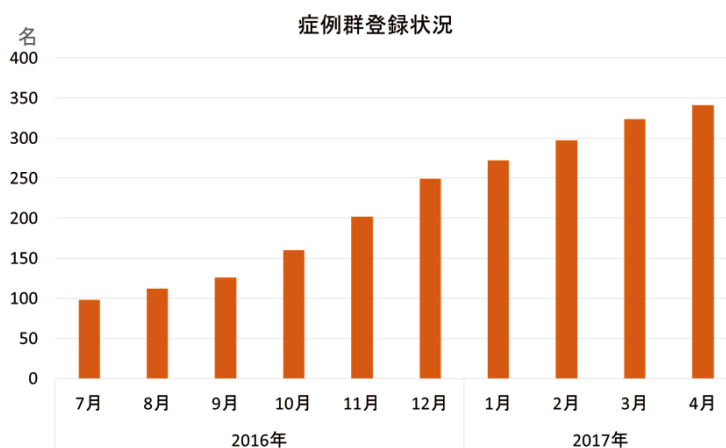
平成29年4月17日時点で、75医療機関が研究に協力している。症例群341名、対象群517名が研究参加に同意した。

【今後の展望】

目標である症例群400名、対照群800名への達成へ向けて、平成29年9月末迄をめどに引き続き対象者のリクルートを行う。データベースを完成させ、潰瘍性大腸炎のリスク要因解明にむけて、解析を実施する。

【謝 辞】

本研究の遂行にあたり、多大なるご支援を賜りました難病医学研究財団、研究にご協力賜りました参加者の皆様、また、各医療機関の皆様に、深く感謝申し上げます。



3

平成29年度公募事業について

1. 医学研究奨励助成事業

応募件数	一般枠	44 件
	臨床枠	23 件
	疫学枠（新設）	7 件

採択予定件数

一般枠と臨床枠合わせて 10 件程度、
疫学枠 原則 1 件

2. 国際シンポジウム開催事業

応募件数	9 件
採択予定件数	原則 1 件

※選考結果は平成29年11月上旬申請者等に
通知いたします。

お知らせ

名 称	国際シンポジウム“早老症と関連疾患”2018 International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018 ※ http://www.jtbw-mice.com/recq2018/
実行委員長	横手 幸太郎（千葉大学大学院医学研究院 教授）
開催日時	平成 30 年 2 月 16 日（金）～ 18 日（日）
会 場	かずさアカデミアパーク

4

東京都難病相談・支援センターの活動状況

東京都福祉保健局疾病対策課
藤本 ひとみ

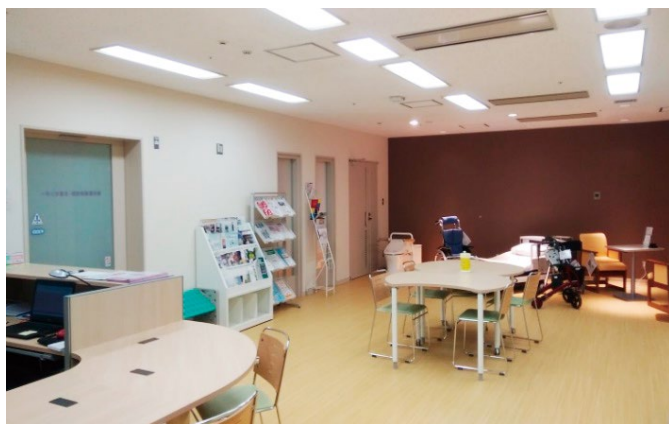
東京都難病相談・支援センターは、NPO法人東京難病団体連絡協議会に事業委託することで、平成16年度に都立大塚看護専門学校の跡地に開設し、その後、平成21年度に東京都広尾庁舎（渋谷区）へ移転し、保健師やピア相談員による療養相談や患者交流会、難病医療相談会、難病医療講演会などの活動に取り組んできました。

難病相談・支援センター事業については、平成27年1月の「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行、及びその後の同法に基づく基本方針により、難病の患者を多方面から支えるネットワーク構築の重要性が示されました。このような国の動きから、都における難病施策の方向性について東京都特殊疾病対策協議会の場で議論を行い、平成29年3月に協議会報告書「これからの難病対策」が取りまとめられました。

この報告書を受け、都においては指定難病の拡充や様々な患者ニーズに対応し、相談支援の充実を図るために、難病専門医等の知見を踏まえた組織による多職種のスタッフにより、チームとして質の高い相談支援を提供することができるよう、医療機関に委託することとしました。

そして、平成29年7月に、順天堂大学医学部附属順天堂医院1号館2階に「東京都難病相談・支援センター」を移転し、療養相談、就労相談、難病医療相談会、難病医療講演会、難病情報資料室、日常生活用具展示等の事業を開始しました。

相談に対応するスタッフは、非常勤を含めて、難病相談支援員（看護師2名、医療ソーシャルワーカー1名）、難病患者就労コーディネーター1名、事務スタッフ1名の体制で、センター長（医師）、副センター長（医師）をはじめ組織的なバックアップを受けながら事業を展開しています。



難病相談・支援センター



難病ピア相談室

一方、これまで患者会による長い運営の歴史があり、難病患者やその家族でなければ行うことができないピア相談事業については、ノウハウを継続させるため、平成29年7月「東京都難病ピア相談室」と名称を改めたうえで、東京都広尾庁舎で引き続き実施しています。

難病ピア相談室では、曜日により疾患群別のピア相談員が患者・家族からの相談に対応することや、月例の患者交流会の開催、地域の保健所等が主催する講演会へのピア相談員の派遣等を行っています。

さらに、多摩地区の患者支援の拠点として、平成29年10月、都立神経病院2階に「東京都多摩難病相談・支援室」を開設しました。これまで東京都広尾庁舎で実施してきた難病相談・支援センターへの相談件数のうち一定程度が多摩地区の居住者から寄せられていたこと、難病の専門医療や社会資源が区部と比較して少ないこと等から、多摩地区における相談需要に対応できるよう設置しました。多摩メディカル・キャンパス内での都立多摩総合医療センターや都立小児総合医療センターとの連携により、幅広い難病への対応を目指します。多摩難病相談・支援室では、難病相談支援員（保健師等2名）、難病患者就労コーディネーター1名の体制で療養相談、就労相談、難病情報資料室等の事業を開始したところです。

このように、より充実した患者・家族支援を目指し、都では難病相談・支援センター事業の大規模な組み替えを行いました。

今後は各相談機関の充実と合わせて、相談機関間の連携や地域の医療機関や保健所をはじめとする関係機関との連携が推進されるよう、事業委託元として支援を行い、都全体の難病施策の充実を図りたいと考えています。



多摩難病相談・支援室

⇒ 難病対策の動向について ⇐

平成29年6月に刊行した前号の財団ニュースでは、現在難病法で指定されている330疾病の指定にかかる指定難病検討委員会の検討状況などをご紹介しました。前号の財団ニュースは当財団のホームページで閲覧することができます。[\(http://www.nanbyou.jp/project/publish/\)](http://www.nanbyou.jp/project/publish/)

本号では、その後の厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会・難病対策委員会の審議状況や厚生労働省の難病対策予算の概算要求についてご紹介します。

1 指定難病の追加検討及び小児期から成人期への移行期医療支援体制の検討状況

(1) 指定難病の追加検討

平成30年度実施分の指定難病の検討は、本年6月27日に開催された第19回指定難病検討委員会から始まり、その後9月25日、10月11日と都合3回の委員会が開催され、検討が進められています。それぞれの委員会の資料、議事録等は厚生労働省のホームページに掲載されていますのでご参照ください。
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=206844>)

なお、指定難病の検討の進め方は、第6回指定難病検討委員会（平成27年1月23日）に示されていますが、原則

- ① 指定難病の検討に当たって、難病に関する基礎的な情報を、厚生労働科学研究費補助金事業における研究班及び関係学会で収集、整理する。
- ② 指定難病検討委員会において、これまでに研究班及び関係学会が整理した情報を基に、医学的見地より、個々の疾病について、指定難病の各要件を満たすかどうかの検討を行う。
- ③ 指定難病検討委員会の検討の結果を、厚生科学審議会疾病対策部会に報告する。
- ④ 疾病対策部会において、指定難病について審議を行い、具体的な病名などを決定する。
- ⑤ 厚生労働大臣が指定難病を指定する。
- ⑥ 厚生労働大臣による指定後も、研究を継続し、指定難病の各要件の評価に影響を及ぼすような新たな事実が明らかになった場合には、指定難病検討委員会において見直しを行う。

こととされています。

(2) 移行期医療支援体制の検討

難病対策委員会は、7月5日、8月2日、9月1日と計3回、社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会と合同で委員会を開催し、小児慢性特定疾患児が成長する中で、より適切な医療を受けられるように成人医療機関への移行をどう進めるかなどについて「都道府県における移行期医療支援体制の構築に係るガイド」（案）を踏まえ議論が行なわれました。

このガイド案は、

- ① 移行期医療の現状と課題
- ② 移行期医療支援の基本的考え方と目指すべき方向性

③ 移行期医療支援体制の構築

④ 移行期医療支援体制構築のための留意事項

からなり、基本的考え方や目指すべき方向性、具体的な取組内容などが盛り込まれています。

なお、ガイド案は、厚生労働省のホームページに掲載されていますのでご参照ください。（「第52回難病対策委員会、第22回小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会（合同開催）」の配布資料<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000176344.html>）

2 難病対策に関する平成30年度概算要求の概要

各府省は平成29年7月20日に閣議了解された「平成30年度予算の概算要求に当たっての基本的な方針について」に基づき平成30年度予算の概算要求を8月末に財務省に行いました。本年度の概算要求の基本的な方針は、昨年同様、年金・医療、地方交付税、義務的経理等を除く裁量的経費の要求枠について前年度予算の10%の減とする一方、裁量的経費に30%を上乗せして要望・要求することができる「新しい日本のため優先課題推進枠」（以下「推進枠」という。）が設けられています。

厚生労働省は、この概算要求基準を踏まえ、難病対策予算として1,198億円の概算要求を行いました。概算要求の内容を見ると、医療費助成の1,076億円と難病に関する調査・研究などの推進費103億円で要求額の98%を占めています。残る要求のうち、新たな難病の医療提供体制の推進経費の5.1億円は、本年4月14日付で健康局難病対策課長から各都道府県衛生主管部（局）長あてに発出された「都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について」で示されている新たな難病の医療提供体制の構築に必要な都道府県の関係経費を計上したもので、これは上述の推進枠による要求・要望となっています。

平成30年度の難病対策にかかる概算要求は次のとおりです。

（単位：億円、カッコ内は平成29年度予算額）

難病対策関係概算要求	1,198	(1,281)
① 医療費助成の実施	1,076	(1,162)
・ 難病医療費等負担金	1,068	
・ 特定疾患治療研究事業	7.2	
② 難病患者の社会参加と難病に対する国民の理解の促進のための施策の充実 (主な事業)	14	(17)
・ 難病相談支援センター事業	7.2	
・ 難病患者地域支援対策推進事業	1.2	
・ 難病対策の推進のための患者データ登録整備事業	1.8	
③ 新たな難病の医療提供体制の推進	5.5	(1.9)
・ 難病医療提供体制整備事業（推進枠）	5.1	
・ 難病情報センター事業	0.3	
④ 難病に関する調査・研究などの推進（一部推進枠）	103	(100)

平成29年度上半期、皆さまから病気の解説へのアクセス数が多くあった疾病を取り上げました。

1. 疾病の概要

多発性硬化症は中枢神経系の脱髄疾患の一つです。私達の神経活動は神経細胞から出る細い電線のような神経の線を伝わる電気活動によってすべて行われています。家庭の電線がショートしないようにビニールのカバーからなる絶縁体によって被われているように、神経の線も髄鞘というもので被われています。この髄鞘が壊れて中の電線がむき出しになる病気が脱髄疾患です。この脱髄が斑状にあちこちにでき（脱髄斑）、病気が再発を繰り返すのが多発性硬化症（MS）です。MSは若年成人に発病することが最も多く、平均発病年齢は30歳前後です。MSは女性に多く、男女比は1：2～3位です。MSでは、親から子に病気が遺伝することはありません。ただ、アレルギー体質が遺伝するように、MSになりやすさを決定する体質遺伝子が遺伝することはありません。

2. 原因

はっきりした原因はまだ分かっていませんが、自己免疫説が有力です。なぜ自己免疫が起こるのかはまだ分かっていませんが、遺伝的になりやすさを決定する因子が関与していると考えられます。

3. 症状

MSの症状はどこに病変ができるかによって千差万別です。視神経が障害されると視力が低下したり、視野が欠けたりします。脳幹部が障害されると目を動かす神経が麻痺してものが二重に見えたり（複視）、目が揺れたり（眼振）、顔の感覚や運動が麻痺したり、ものが飲み込みにくくなったり、しゃべりにくくなったりします。小脳が障害されるとまっすぐ歩けなくなり、ちょうどお酒に酔った様な歩き方になったり、手がふるえたりします。大脳の病変では手足の感覚障害や運動障害の他、認知機能にも影響を与えることがあります。ただし、脊髄や視神経に比べると大きいので、病変があっても何も症状を呈さないこともあります。脊髄が障害されると胸や腹の帯状のしびれ、ぴりぴりした痛み、手足のしびれや運動麻痺、尿失禁、排尿・排便障害などが起こります。

4. 治療法

急性期には副腎皮質ホルモン（ステロイド）を使います。一般に500mgないし1,000mgのソルメドロールという水溶性のステロイドを2～3時間かけて点滴静注します。これを毎日1回、3日から5日間行い1クールとして様子を見ます。（ステロイドパルス療法）ステロイドの長期連用には、糖尿病や易感染性・胃十二指腸潰瘍や大腿骨頭壊死などの副作用が出現する危険性が増すため、ステロイドパルス療法後に経口ステロイド薬を投与する場合でも、概ね2週間を超えないように投与計画がなされることが多くなっています。急性期が過ぎるとリハビリテーションを行います。対症療法として有痛性強直性痙攣に対しカルバマゼピンを、手足の突っ張り（痙縮）に対してはバクロフェンなどの抗痙縮剤、排尿障害に対しては抗コリン薬など適切な薬剤を服用します。

詳しくは、難病情報センターホームページをご参照ください。

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3806>)

発行所 公益財団法人 難病医学研究財団

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 1 丁目 7 番地
ひまわり神田ビル 2 階

電 話 03 - 3257 - 9021

<http://www.nanbyou.jp>

【難病情報センター】

<http://www.nanbyou.or.jp>